XXII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial 21

Comunicaciones de investigación básica.
Premio “Prof. Dr. Carlos María Taquini”

BP1. CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A NEFROGÉNESIS PODRÍAN SER DETERMINANTES PARA EL DESARROLLO
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

J. Guareschi, L. Mazzei, I. García, M. Fornés, D. Cuello Carrión, L. Ferder y W. Manucha

Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad
de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo Mendoza.

Introducción: La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública mayoritariamente de causas desconocidas con fuerte infl uencia hereditaria y donde las alteraciones genéticas no han sido plenamente esclarecidas. No obstante, el uso de modelos ex-perimentales ha proporcionado información valiosa, destacándose las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y en donde el dete-rioro de la función renal precede a la HTA. En tal sentido, la res-tricción de alimentos maternos altera la expresión génica fetal de factores claves para la nefrogénesis como el Wilms tumor 1 (WT-1) y esto contribuiría con el desarrollo de HTA como lo demostrado mediante mutaciones de WT-1.
Objetivo: Evaluar en un modelo experimental de HTA, la expre-sión de WT-1 y genes relacionados en el proceso nefrogénico aso-ciado al desarrollo de la HTA así también como el correspondiente correlato anatomo-funcional.
Métodos: Ratas machos y hembras WKY y SHR (N = 10), fueron evaluadas semanalmente desde su nacimiento y hasta el desarro-llo de una HTA manifi esta (8 semanas). Determinamos peso renal, relación peso renal/peso corporal total, histología, apoptosis, fi - brosis, expresión de WT-1 y genes de interés (VDR y Hsp70) por RT-PCR, WB e IHQ. Microscopia electrónica para evaluar daño a nivel ultra-estructural. Presión arterial. Ensayos bioquímicos para evaluar funcionalidad renal. Número y calidad de glomérulos. Es-tadística por ANOVA con post-test de Bonferroni (p < 0,05 como signifi cativo).
Resultados: Las ratas SHR, machos y hembras, ganaron me-nos peso que WKY. También establecimos la relación del peso renal/peso corporal total con valores significativamente distin-tos entre machos y hembras (SHR vs WKY). Estos datos se con-trastaron con Apoptosis, número y tamaño de los glomérulos. Pudimos medir la presión arterial sistólica (PAS) a partir de la cuarta semana. La elevación de la PAS se hizo significativa a partir de la sexta semana tanto para machos como hembras SHR. Objetivamos que los valores de creatinina en SHR fue-ron levemente inferiores respecto a WKY. Mientras que, urea plasmática en SHR fue discretamente superior que en WKY. La histología demostró un incremento en los depósitos de fibras colagénicas a partir de la 4ta semana en SHR respecto del mismo período para WKY (tinción túbulo-intersticial compatible con el desarrollo de fibrosis). Además se identificaron túbulos inma-duros. Del mismo modo, demostramos descenso en la expresión de WT-1, VDR y Hsp70 a partir de la cuarta semana en cortezas de SHR vs WKY. Finalmente resultaron inéditos los hallazgos de microscopía electrónica estableciéndose por primera vez daño ultra-estructural a nivel mitocondrial a partir de la cuarta se-mana de vida en SHR vs WKY.

Conclusiones: Nuestros resultados permitirían sugerir un in-édito vínculo, posiblemente mecanístico regulatorio, de WT-1 so-bre la alteración de procesos nefrogénicos y su relación con la HTA. De ser así, se podría proponer que la desregulación en la expresión de WT-1 y sus consecuencias sobre la inducción de fi - brosis y apoptosis, transición epitelial mesenquimatosa así como procesos de embriogénesis reversa, número y tamaño de glo-

22 XXII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial

mérulos y elevación de la presión arterial; podrían ser determi-
nantes en el conocimiento del desarrollo y mantenimiento de la
hipertensión esencial.

BP2. RECEPTOR MAS A NIVEL NEURONAL:

¿TRÁFICO DIFERENCIAL IMPLICADO
EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN SHR?

M.F. Cerniello y M.M. Gironacci

Instituto de Química y Fisicoquímica Biológica, IQUIFIB-CONICET. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

El sistema renina angiotensina (SRA) consiste en dos ejes con-trabalanceados: uno presor constituido por el eje Enzima conver-tidora de angiotensina 1/Angiotensina II/Receptor AT1 y un eje depresor constituido por Enzima convertidora de angiotensina 2/Angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)/Receptor Mas (RMas). En la hi-pertensión arterial existe un desbalance entre ambos brazos. La Ang-(1-7) es el ligando endógeno del RMas. La unión de Ang-(1-7) al RMas no sólo provoca su activación sino que también desencadena eventos celulares que conducen a una rápida atenuación de la res-puesta, llamado desensibilización, con la consecuente endocitosis del receptor. Una vez internalizado un receptor, puede ser reci-clado a la membrana plasmática, permanecer internalizado o ser direccionado a los lisosomas para su degradación. Hipotetizamos que el tráfi co del RMas está alterado en la hipertensión arterial a nivel central, y ello contribuiría al desbalance entre los dos brazos del SRA en la hipertensión. Nuestro objetivo es investigar el me-canismo de internalización y tráfi co del RMas a nivel neuronal en condiciones fi siológicas y patológicas, tal como en la hipertensión arterial. Para ello trabajamos con cultivos primarios de neuronas de tallo cerebral de ratas Wistar-Kyoto (WKY) y espontáneamen-te hipertensas (SHR). Evaluamos en primer lugar el contenido del RMas por Western-Blot e inmunofl uorescencia, la afi nidad de unión del RMas por su ligando y el contenido intraneuronal endógeno de Ang-(1-7) por radioinmunoensayo (RIA) y observamos: mayor ex-presión del RMas en neuronas de SHR con respecto a WKY pero me-nor afi nidad de unión por su ligando y menores niveles endógenos de Ang-(1-7). Medimos además por RIA el contenido de Ang-(1-7) intracelular en neuronas estimulas 15 o 30 min con Ang-(1-7) 1mM y observamos que los niveles de Ang-(1-7) aumentan como conse-cuencia del estímulo sugiriendo que el RMas se internaliza unido a su ligando tanto en WKY como en SHR. Para estudiar el tráfi - co del RMas una vez internalizado, evaluamos colocalización con marcadores de tráfi co en neuronas previamente estimuladas con Ang-(1-7) 1 mM durante 15 y 30 min. El RMas colocalizó con arresti-na, proteína que sirve de anclaje con las cubiertas de clatrina para internalizar al receptor, EEA1, marcador de endosomas temprano, y Rab11, marcador de vesículas de reciclado lento a la membra-na plasmática, mientras que no se observó colocalización con el marcador de lisosomas. Sorprendentemente, el estímulo indujo un marcado aumento en el contenido del RMas en el núcleo de las neuronas de SHR, determinado por colocalización del RMas con una sonda marcadora de núcleo, no así en las de WKY. Esto sugiere que el ligando estimuló la internalización y posterior translocación del RMas al núcleo en las células neuronales de SHR. Esto último estuvo de acuerdo con los resultados obtenidos por Western-Blot del RMas y por RIA de Ang-(1-7) en fracciones nucleares de neu-ronas estimuladas 30 min con Ang-(1-7) 1 mM. Nuestros resultados demuestran que el RMas es endocitado a endosomas tempranos y luego reciclado a la membrana plasmática. Una fracción del RMas es direccionado al núcleo en las células neuronales de SHR, lo cual demuestra que el RMas es regulado diferencialmente en la hipertensión arterial.

BP3. EFECTOS DEL METOTREXATO SOBRE
LA INFLAMACIÓN VASCULAR EN UN MODELO
DE SÍNDROME METABÓLICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A. Domínguez Ovik, E. Ramírez, M.C. Lama, S. González,
R.M. Miatello y N.F. Renna

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, IMBECU-CONICET. Departamento de Patología, FCM-UNCuyo.

La infl amación es un proceso patológico que es fundamental para el desarrollo de múltiples enfermedades cardiovasculares, entre ellas encontramos la aterosclerosis, reestenosis, y la vasculopatía del trasplante. Ratas espontáneamente hipertensas (SHR) propor-cionan un modelo de hipertensión genética que permite el estudio de la hipertensión esencial. La administración de las dietas ricas en hidratos de carbono a ratas puede inducir resistencia a la insu-lina, dislipidemia y la hipertensión moderada. El modelo FFHR es representativo de individuos hipertensos que consumen una dieta occidental moderna ricos en azúcares refi nados. La hipótesis de este estudio sugiere que el proceso infl amatorio mediado por di-ferentes efectores como citoquinas, quimoquinas e interleuquinas están involucrados activamente en la fi siopatología de la enfer-medad vascular. Ratas Wistar Kyoto (WKY) y espontáneamente hi-pertensas (SHR), macho se distribuyeron en 6 grupos (n = 8 c/u): 1-WKY; 2-WKY-M: reciben 0,3 mg/Kg de metotrexate por vía subcu-tánea las últimas 6 semanas; 3-FFR; 4-FFR-M: FFR+ídem 2; 5-SHR; 6-SHR-M: SHR+ídem 3; 7-FFHR: SHR recibiendo fructosa en agua de bebida al 10% (v/v) durante 12 semanas; 8-FFHR-M: FFHR+ídem 2. Al fi nalizar el protocolo se examinaron: Presión arterial sistólica (PAS), Glucemia, y trigliceridemia (TG), colesterolemia total (CT) y colesterol-HDL (c-HDL), insulinemia e índice HOMA-IR, deter-minación de proteína C reactiva ultrasensible (PCRu). Además se evaluó la expresión de IL ∼6 en tejido mesentérico (IL6). Los datos cuantitativos (media ± sem) se procesaron por ANOVA y post-test de Bonferroni (p < 0,001 v WKY y p < 0,001 v FFHR). El modelo experimental mostro aumento signifi cativo de la PAS, Glu, índice HOMA, TG y PCR. Además se demostró un incremento de la expre-sión de IL-6 en tejido mesentérico a partir de la técnica de Western Blot. El tratamiento crónico con metotrexato fue capaz de revertir todos estos cambios. Los datos confi rman la hipótesis y sugieren la participación de diferentes proteínas infl amatorias a nivel vascular, permitiendo la creación, perpetuidad, amplifi cación e inestabiliza-ción de la injuria vascular.

BP4. LA P38-MAPK REGULA NEGATIVAMENTE
LA SEGUNDA FASE DE FUERZA (SFF) POST-ESTIRAMIENTO

M.C. Villa-Abrille, M.R. Zavala, R.G. Díaz, A.J. Medina,
M.P. Acosta, I.L. Ennis, N.G. Pérez y H.E. Cingolani

Centro de Investigaciones Cardiovasculares,
UNLP-CCT-La Plata-CONICET.

El estiramiento del miocardio induce un aumento rápido de fuerza contráctil (mecanismo de Frank-Starling) seguido de uno lento o SFF. Hemos mostrado previamente que la SFF se cancela por bloqueo de receptores AT1 de angiotensina II, por inhibición del intercambiador Na+/H+

(NHE-1) y previniendo la formación de
especies reactivas del oxígeno. Esto nos ha permitido sugerir que es la contraparte mecánica de un mecanismo autocrino/paracrino de liberación de angiotensina II que conduce a una fosforilación redox-dependiente del NHE-1 con su consecuente activación. Dado que en músculo liso vascular la inhibición de la p38-MAP quinasa (p38-MAPK) aumenta la actividad del NHE-1 inducida por angioten-sina II, pensamos que dicha quinasa podría afectar el desarrollo de la SFF. Para estudiarlo se estiraron músculos papilares aislados de rata desde el 92 al 98% de su longitud máxima. La SFF fue 117 ± 2%

XXII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial 23

de la fase rápida inicial (p < 0,05 vs fase rápida) y fue signifi cati-
vamente mayor en músculos previamente incubados con SB202190
(10 mmol/L), inhibidor de la p38-MAPK (127 ± 2%, p < 0,05 vs con-
trol SFF), indicando que la p38-MAPK modula negativamente el de-
sarrollo de la SFF. El estiramiento aumentó signifi cativamente la
fosforilación de p38-MAPK (133,6 ± 10,1%, p < 0,05 vs control no estirado). Este efecto fue cancelado en músculos preincubados con SB202190 (104 ± 4%). Dado que en trabajos previos demostramos que la activación del NHE-1 es un factor clave para el desarrollo de la SFF, quisimos probar si p38-MAPK afectaba la actividad del mismo. Exploramos el efecto del SB202190 sobre la actividad del NHE-1 luego de una carga ácida (prepulso de amonio) en un medio libre de bicarbonato. La inhibición de p38-MAPK aumentó signifi - cativamente la extrusión de H+

mediada por el NHE-1 durante la
recuperación del pHi luego de la carga ácida [JH

+

(mmol/L/min):
2,35 ± 0,25 (vs 3,70 ± 0,39, p < 0,05]. Consistentemente, cuando se inhibió la p38-MAPK el estiramiento miocárdico produjo un aumento mayor de la fosforilación de ERK1/2 [en % del control: 156,1 ± 10,7 (estirados) vs 217,6 ± 10,3 (estirados+SB202190), p < 0,05], de p90RSK [en % del control: 132,4 ± 8,9 (estirados) vs 162,8 ± 8,6 (estirados+SB202190), p < 0,05] y del NHE-1 [en % del control no es-tirado: 119 ± 2 (estirado) vs 148 ± 9 (estirados+SB202190), p < 0,05]. El estiramiento incrementó la abundancia del ARN mensajero de la DUSP6, la cual desfoforila específi camente a la ERK1/2, efecto que fue cancelado al inhibir a la p38-MAPK [en% del control no estira-do: 124,6 ± 5,8 (estirados) vs 102,2 ± 12,5 (estirados+SB202190), p < 0,05]. En conclusión, nuestros resultados muestran que la ac-tivación de la p38-MAPK inducida por el estiramiento limita el in-cremento de fuerza durante el desarrollo de la SFF, consecuencia de una disminución de la actividad de ERK1/2, p90RSK y el NHE-1. El aumento del mRNA de la DUSP6 invita a considerar la posibilidad de que juegue algún papel en mediar el efecto de la p38-MAPK. La disminución de la actividad las quinasas activadoras del NHE-1 dis-minuye la actividad del intercambiador.

BP5. EFECTOS DE TÓXICOS AMBIENTALES SOBRE
LA FUNCIÓN VASCULAR

M.R. Castilla Lozano, A. Asuaje, R. Esparsa Iraola, P. Martín,
N. Wulf, G. Cao, D. Kleiman de Pisarev, V. Milesi y L. Álvarez

Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA.

Introducción: Existe una franca relación entre los tóxicos am-bientales y la salud humana siendo uno de los principales efec-tos las disfunciones cardiovasculares. El hexaclorobenceno (HCB) es un pesticida organoclorado bioacumulable. En animales induce efectos neurotóxicos, disfunción inmunológica y endocrina pero su efecto sobre la función vascular aún no está claro. El HCB altera la homeostasis de las hormonas tiroideas sericas y tisulares, los niveles de TGF- b1, la actividad de las deiodinasas y los niveles de triiodotironina y tiroxina .Tanto la T3

como el TGF- b1 disminuyen
la expresión del receptor de estrógeno alfa (REa). Dado que la T3

regula la expresión de proteínas implicadas en la contractilidad y que el REa es importante en la regulación del tono vascular. Objetivo: Investigar en un modelo experimental murino si el HCB altera la función vascular evaluando la presión arterial y los meca-nismos moleculares involucrados.
Métodos: Ratas Wistar hembras de 120 g intoxicadas diaria-mente con HCB (5 y 500 mg/kg de p.c.) por intubación gástrica, 45 días. Se analizaron in vivo: 1. Presión arterial y niveles de T3 y T4 séricos. 2. Ancho de la pared aortica, inmunohistoquímica; ni-veles proteicos de PCNA y de la MAPK ERK; expresión de la tipo II y de TGF-b1, RT-PCR; niveles proteicos del REa, Western Blot, en tejido aórtico in vitro. 3. Contractilidad arterial, por medición de

tensión isométrica en anillos de aorta estimulados con noradre-nalina (NA).
Resultados: En HCB (5 mg/Kg) no cambio la presión arterial (PA) si una mayor sensibilidad a NA (EC50 14,5 ± 3,2 nM vs 24,7 ± 4,1nM en el control p < 0,001) y una menor respuesta contráctil máxima (337,5 ± 28.9 mgF/mgP vs 683,8 ± 37,4 mgF/mgP en el control p < 0,05). Los niveles de RNAm de la DII y del REa disminuyeron 30% (p ≤ 0,01) 18% (p ≤ 0,05) respectivamente, no cambiaron los nive-les de TGF-b1. En HCB (500 mg/Kg) aumento la PA (149 mmHg vs 128 mmHg en controles) 25% (p ≤ 0,001), una mayor sensibilidad, en aortas, a (NA) (EC50 8,7 ± 1,1 nM vs 24,7 ± 4,1 nM control p < 0,001) y una menor respuesta contráctil máxima (481,8 ± 38,2 mgF/mgP vs 683,8 ± 37,4 mgF/mgP control p < 0,05). Los niveles del RNAm de la DII del Ra, de PCNA y de ERK 1/2, disminuyeron (33% (p ≤ 0,01) 38% (p ≤ 0,001) respectivamente. Los niveles de TGF-b1 incremen-taron, 30% (p ≤ 0,01).
Conclusiones: La administración de HCB genera hipertensión y sensibiliza la aorta a estímulos del SN, sin involucrar un mecanismo proliferativo. Las enzimas deiodinasas así como los REa podrían, en parte, estar involucrados en su mecanismo de acción. Demostra-mos que el HCB aumenta la presión y altera la sensibilidad aortica a NA, sin embargo debemos evaluar si dicho aumento de presión se presenta de manera creciente desde la primera semana de intoxi-cación o de manifi esto hacia las dos semanas fi nales. Otros autores demuestran con tetraclorodibenzo-para-dioxina que el efecto no es tiempo dependiente. El efecto del toxico, el RE alfa así como las HT podrían estar involucradas y mediar su efecto por el óxido nítrico. En este sentido, estos hallazgos permitirán evidenciar mo-léculas claves que podrían anteceder en el tiempo al desarrollo de la patología hipertensiva.

BP6. REDUCCIÓN DE LA HIPERTROFIA CARDÍACA
EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS
MEDIANTE EL SILENCIAMIENTO ESPECÍFICO
DEL NHE1 CON RNA DE INTERFERENCIA

M.B. Nolly y P.E. Morgan

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

El intercambiador sodio hidrógeno 1 (NHE1) es una proteína de membrana que facilita el intercambio de H+

por Na+

. Su hiperac-
tividad se vincula al desarrollo de hipertrofi a cardíaca patológica (HCP). Experimentalmente ha sido demostrado que la inhibición farmacológica del NHE1 es benefi ciosa para la HCP y su posterior evolución hacia la insufi ciencia cardíaca. Dichos resultados no pu-dieron ser trasladados a la clínica debido a que los efectos adver-sos que surgieron durante los mismos, obligaron a la suspensión de los estudios. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto so-bre la HCP del silenciamiento específi co y localizado al corazón del intercambiador NHE1 utilizando un RNA pequeño de interferencia (shNHE1) incorporado a un lentivirus (L-shNHE1), empleando un modelo de ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Los anima-les fueron divididos en dos grupos, los inyectados con la secuencia específi ca que inhibe al NHE1 (L-shNHE1, n = 10) y los controles inyectados con la secuencia desordenada que no lo inhibe (L-shS-CR, n = 6). Para favorecer el ingreso del siRNA al miocardio, se lo integro al genoma de un lentivirus (L-shNHE1) y se lo inyectó en un sólo sitio de la pared anterolateral del ventrículo izquierdo del corazón (VI). Al fi nal del período experimental (30 días), los animales fueron sacrifi cados y sus corazones extraídos. El VI fue pesado (PVI) y normalizado por el peso del animal (PC) y la longi-tud de la tibia (LT). Los resultados obtenidos muestran que trein-ta días luego de la inyección del lentivirus, la expresión proteica del NHE1 se redujo a 53,3 ± 3% en el VI del L-shNHE1 comparado

24 XXII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial

con el grupo control inyectado con L-shSCR, sin afectar dicha ex-
presión en otros órganos como hígado y pulmón. Los índices de
hipertrofi a peso del VI (PVI)/peso corporal y PVI/longitud de la
tibia se redujeron signifi cativamente en los animales inyectados
con L-shNHE1 (2,32 ± 0,5 y 19,30 ± 0,42 mg/mm, respectivamente)
comparados con las ratas inyectadas con L-shSCR (2,68 ± 0,06 y 21,53 ± 0,64 mg/mm, respectivamente). Los análisis histológicos demostraron una reducción del área de sección transversal de los cardiomiocitos en los animales tratados con L-shNHE1 comparados con los L-shSCR (309,81 ± 20,86 mm2

vs 424,52 ± 21 mm2

, p < 0,05).
Estudios ecocardiográfi cos al comienzo y al fi nal del período expe-rimental revelaron que la expresión del shNHE1 durante 30 días in-dujo una reducción del 9% en la masa del VI. Además, los animales tratados con L-shNHE1 evidenciaron una reducción en el espesor de la pared del VI sin cambios en la dimensión del diámetro dias-tólico del VI y de la presión arterial, acompañado de un aumento del estrés parietal. Por otro lado el acortamiento medio ventricu-lar no se modifi có a pesar del aumento en la tensión de la pared, sugiriendo una mejora en la función cardíaca. Los resultados ob-tenidos experimentalmente con el silenciamiento específi co del NHE1 en el corazón sugieren una estrategia terapéutica alternati-va para el tratamiento de la HCP, evitando los efectos indeseables de una inhibición generalizada.

BP7. LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS BENEFICIOSOS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO C A NIVEL CARDIOVASCULAR

C. Caniffi

1
, E. Prentki Santos1

, G. Bouchet1

, D. González Maglio2

,

J. Toblli3

y C. Arranz1

1Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, IQUIMEFA-CONICET, UBA. 2Facultad de Farmacia y Bioquímica, IDEHU-CONICET, UBA. 3Laboratorio de Medicina.

Introducción: Numerosos estudios muestran que la expresión y la liberación de citoquinas infl amatorias, como la interleuqui-na (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), se encuen-tran aumentadas en la hipertensión arterial (HTA), incluso en los sitios de injuria a nivel cardiovascular. Por otra parte, el TNF-a y la IL-1 también estimulan la liberación de péptido natriurético tipo C (CNP), mostrando un potencial papel de este péptido como modu-lador del proceso infl amatorio.
Objetivo: Estudiar los efectos de la administración crónica de CNP sobre la expresión de citoquinas pro-infl amatorias en la arteria aorta (Ao) y el ventrículo izquierdo (VI) de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) jóvenes adultas.
Métodos: SHR de 12 semanas de edad, recibieron infusión de CNP (0,75 mg/hora) o solución fi siológica (SF, 0,25 ml/hora) du-rante 14 días mediante la implantación de bombas osmóticas sub-cutáneas. Al fi nalizar el período experimental se midió la presión arterial sistólica (método tail-cuff, PAS, mmHg) y se obtuvieron muestras de orina de 24 horas y plasma para determinar la diu-resis (ml/24h 100 g peso corporal) y el clearance de creatinina (Cl creatinina, ml/min.100 g peso corporal). Los animales fueron sacrifi cados y se extrajo la Ao para determinar: IL-6 y TNF-a por inmunohistoquímica (IHQ, % área tenida). También se extrajo el VI y se determinó: IL-6 y TNF-a (IHQ, % área teñida; ELISA, pg/mg proteína). Análisis estadístico: test de Student para comparación entre dos grupos.
Resultados: Los resultados se expresan como media ± ESM, en este orden: SHR-SF vs SHR-CNP. PAS: 175 ± 3 vs 159 ± 5*; Cl crea-tinina: 0,593 ± 0,027 vs 0,543 ± 0,025; IL-6 Ao (IHQ): 19,2 ± 0,8 vs 3,4 ± 0,6*; TNF-a Ao (IHQ): 18,5 ± 0,9 vs 4,4 ± 0,7*; IL-6 VI (IHQ): 19,4 ± 2,7 vs 2,1 ± 0,7*; TNF-a VI (IHQ): 15,7 ± 3,4 vs 1,5 ± 0,9*;

IL-6 VI (ELISA): 100,1 ± 6,2 vs 91,0 ± 11; TNF-a VI (ELISA): 7,65 ± 0,80 vs 4,32 ± 0,19*. Se utilizó n = 6 ratas por grupo; excep-to en TNF-a VI (ELISA) n = 3 ratas por grupo. *p < 0,01 vs SHR-SF. Conclusiones: El CNP disminuye la expresión de marcadores pro-infl amatorios, tanto en aorta como en ventrículo izquierdo en las SHR, demostrando que, además de sus conocidos efectos vaso-dilatadores, el CNP podría actuar sobre la injuria que representa la HTA, no sólo disminuyendo la PAS sino también atenuando los efectos deletéreos de la misma, a través de la disminución de los procesos infl amatorios a nivel cardiovascular.

BP8. RELACIÓN ENTRE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA E INSUFICIENCIA CARDÍACA EN HIPERTENSIÓN GENÉTICA EXPERIMENTAL. RESPUESTA BETA ADRENÉRGICA CARDÍACA, PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL, APOPTOSIS Y ESTRÉS OXIDATIVO TISULARES

H. Gómez Llambí1

, D. Suárez1

, B. Buchholz2

, M. Donato2

,

G. Ottaviano1

, A. Muller1

, R. Gelpi1

, M. Otero-Losada1

y J. Milei1

1
Instituto de Investigaciones Cardiológicas, ININCA, UBA, CONICET. 2

Instituto de Fisiopatología Cardiovascular,
Cátedra de Patología, UBA.

Introducción: La HVI secundaria a hipertensión arterial (HTA) ha sido considerada mecanismo de protección para prevenir la insufi - ciencia cardíaca (IC). Paradojalmente la HVI es factor independien-te de riesgo cardiovascular.
Objetivo: Evaluar la relación entre HVI e IC en hipertensión ge-nética experimental, considerando la respuesta beta adrenérgica cardíaca, niveles de péptido natriurético cerebral, apoptosis y es-trés oxidativo tisulares.
Métodos: Se distribuyeron 90 ratas espontáneamente hiperten-sas (SHR) según tratamiento (16 meses, drogas en agua, dosis dia-ria): losartán 30 mg/kg (L), hidralazina 11 mg/kg (H), rosuvastatina 10 mg/kg (R), carvedilol 20 mg/kg (C) (n = 18), agua (grupo SHR0

:

control de tratamiento). Control de hipertensión: 18 ratas Wis-tar-Kyoto (WKY). Presión arterial sistólica (PAS): se midió quince-nalmente (pletismografía, ratas despiertas). Ecocardiogramas (0, 6, 12 y 16 meses, ratas despiertas): se determinó masa ventricular izquierda (MV) normalizada por peso corporal (MV/PC), fracción de eyección (FE), índice cardíaco (IndC) y espesor sistólico de pa-red posterior (ESPP). Eutanasia (16 meses): pentobarbital 40 mg/kg i.p. El 50% de los corazones se montó en preparación Langend-horff para medir contractilidad pre y post isoproterenol (Iso: 10−9M, 10-7M, 10-5M). En los corazones restantes se midió el peso ventri-cular izquierdo (PVI) que se normalizó por el PC. Se cuantifi có la expresión inmunohistoquímica de tiorredoxinas (antioxidantes), péptido natriurético cerebral (BNP) y caspasa-3. Estadística: MA-NOVA inicial, ANOVA y prueba de Dunnett (p < 0.05) (SPSS™ 17.0). Resultados: PAS (mmHg): 144 ± 3 (L), 141 ± 1 (H), 191 ± 3 (R)*, 206 ± 3 (SHR0

)*, 183 ± 1 (C)**, 140 ± 1 (WKY) [*p < 0,05 vs L, H, WKY;
**p < 0,05 vs L, H, WKY, SHR0

]. MV/PC e IndC se incrementaron en
SHR0

y R desde los 12 meses (p < 0,05 vs WKY). Volúmenes ventricu-lares aumentaron al fi nal del protocolo. La FE basal no difi rió entre grupos (90%), descendió en C a 80% (12 y 16 meses) y en SHR0

y R a
73% (16 meses) (p < 0,05 vs L, H, WKY). Similar patrón se observó para ESPP en SHR0

, R y C (a 16 meses, p < 0,05 vs L, H, WKY). La
MV/PC aumentó en SHR0

y R pero no en C. Carvedilol se diferenció
tanto de SHR0

y R como de L, H, y WKY según parámetros ecocar-
diográfi cos (p < 0,05). Sólo SHR0

y R desarrollaron IC. Aún con PA
elevada, C no presentó HVI ni IC. La LVDP y la dP/dt+Max basales y post-expansión volumétrica fueron menores en SHR0

, R y C vs WKY
(p < 0,05). La mayor respuesta a Iso 10−5

M se observó en WKY y L
(p < 0,05 vs SHR0

, R, C). La expresión de tiorredoxinas aumentó en C, H, R y L (p < 0,01 vs SHR0

y WKY). El BNP aumentó en C, SHR0 y R
(p < 0,01 vs WKY, L y H).

XXII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial 25

Conclusiones: El bloqueo del SRA normalizó la respuesta a Iso e
inhibió la HVI. El bloqueo beta adrenérgico inhibió el desarrollo de
HVI y previno la IC. Se sugiere que la HVI no sería necesaria para
prevenir la IC.